ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ameluz gel 78 mg/g

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un gramme (g) de gel contient 78 mg d'acide 5-aminolévulinique (sous forme de chlorhydrate).

Excipients à effet notoire:
Un gramme (g) de gel contient 2,4 mg de benzoate de sodium (E211), 3,0 mg de phosphatidylcholine de soja et 10,0 mg de propylène glycol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gel.

Gel de couleur blanche à jaunâtre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de la kératose actinique d'intensité légère à modérée du visage et du cuir chevelu (grade Olsen 1 à 2; voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Ameluz ne doit être administré que sous la supervision d'un médecin, d'une infirmière ou d'autres professionnels de santé expérimentés en thérapie photodynamique.

Posologie chez les adultes, y compris les personnes âgées
Une séance de thérapie photodynamique doit être administrée pour une seule ou plusieurs lésions. La kératose actinique doit être évaluée trois mois après le traitement. En cas d'absence de réponse ou de réponse partielle, il convient de renouveler le traitement lors d'une seconde séance. Le gel doit couvrir les lésions et une zone d'environ 5 mm tout autour, en formant un film d'environ 1 mm d'épaisseur. La totalité de la zone traitée sera illuminée par une source de lumière rouge, soit à spectre étroit autour de 630 nm et à une dose d'environ 37 J/cm^2, soit à spectre plus large et continu dans un intervalle de 570 à 670 nm, à une dose comprise entre 75 et 200 J/cm^2. Il est important de s'assurer que la bonne dose de lumière est administrée. La dose de lumière est déterminée par des facteurs tels que la taille du champ lumineux, la distance entre la lampe et la surface de la peau, ainsi que la durée d'illumination. Ces facteurs varient selon le type de lampe. La dose de lumière délivrée doit être surveillée, si un détecteur adapté est disponible.

Population pédiatrique
Il n'y a pas d'utilisation pertinente d'Ameluz dans la population pédiatrique. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration
Préparation des lésions: avant l'administration d'Ameluz, les squames et les croûtes doivent être soigneusement éliminées. De plus, toutes les surfaces des lésions doivent être rendues rugueuses, en douceur, en veillant à ne pas les faire saigner. Toutes les lésions doivent ensuite être minutieusement essuyées avec un tampon de coton imprégné d'éthanol ou d'isopropanol, pour dégraisser la peau.

Application du gel: Ameluz doit être appliqué sur la totalité de la surface de la lésion, du bout des doigts protégés par un gant ou à l'aide d'une spatule. Le gel peut être administré sur la peau saine entourant les lésions, tandis que l'application autour des yeux, des narines, de la bouche, des oreilles ou sur les muqueuses doit être évitée (respecter une distance de 1 cm). Éviter le contact direct d'Ameluz avec les yeux ou les membranes muqueuses. En cas de contact accidentel, il est recommandé de rincer la zone avec de l'eau. Laisser sécher le gel pendant environ 10 minutes, avant de poser un pansement occlusif et opaque à la lumière sur la zone traitée. Après 3 heures d'incubation, enlever le pansement et essuyer le gel restant.
Illumination: immédiatement après le nettoyage des lésions, la totalité de la zone à traiter sera illuminée à l'aide d'une source de lumière rouge. Pendant l'illumination, la lampe doit être fixée à la distance de la surface de la peau indiquée dans le manuel d'utilisation. Il est recommandé d'utiliser une lampe à spectre étroit pour obtenir des taux de suppression des lésions plus élevés. Un traitement symptomatique des réactions indésirables passagères au niveau du site d'application peut être envisagé. Un spectre plus large et continu peut être utilisé si les sources de lumière à spectre étroit ne sont pas tolérées (voir rubriques 4.8 et 5.1).

Chaque lampe doit être utilisée conformément au manuel d'utilisation. Il convient de n'utiliser que des lampes marquées CE, équipées de filtres et/ou de miroirs réfléchissants visant à minimiser l'exposition à la chaleur, à la lumière bleue et au rayonnement ultraviolet (UV). Les spécifications techniques de l'appareil doivent être vérifiées avant d'utiliser une source de lumière spécifique et les conditions requises doivent être remplies pour le spectre de lumière souhaité. Le patient et le personnel médical appliquant la thérapie photodynamique doivent se conformer à l'ensemble des instructions de sécurité fournies avec la source de lumière utilisée. Pendant l'illumination, le patient et le personnel médical doivent porter des lunettes de protection adaptées. Il n'est pas nécessaire de protéger la peau saine non traitée entourant les lésions de kératose actinique traitées.

Les lésions doivent être réévaluées après trois mois, date à laquelle toute lésion résiduelle doit être traitée une nouvelle fois.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active, aux porphyrines ou à l'un des autres composants mentionnés à la rubrique 6.1.

- Porphyrie.

- Photodermatoses connues de différentes pathologies et fréquences, par exemple des troubles métaboliques tels que l'aminoacidurie, des troubles idiopathiques ou immunologiques comme une réaction polymorphe à la lumière, des troubles génétiques tels que xeroderma pigmentosum et des maladies accélérées ou aggravées par l'exposition à la lumière solaire, comme le lupus érythémateux ou le pemphigus érythémateux.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

- Il n'y a pas d'expérience en matière d'utilisation d'Ameluz chez les patients présentant des défauts héréditaires ou acquis de la coagulation, ni chez les patients immunodéprimés.

- Aucune expérience n'a été acquise dans le traitement du carcinome basocellulaire et de la maladie de Bowen, qui ne doivent donc pas être traités par le produit.

- Il n'y a pas d'expérience concernant le traitement des kératoses actiniques sévères ou des lésions pigmentées ou hautement infiltrées.

- Ameluz ne doit pas être utilisé sur des lésions hémorragiques.

- Aucune expérience n'a été acquise dans le traitement des lésions de kératose actinique chez les patients dont la peau est de couleur brun foncé ou noire (sensibilité de la peau au soleil de type V ou VI, selon la classification de Fitzpatrick).

- Le succès et l'évaluation du traitement peuvent être compromis si la zone traitée est le siège de maladies de la peau (inflammation de la peau, infection localisée, psoriasis, eczéma et cancers cutanés bénins ou malins) ou porte des tatouages. Il n'y a pas d'expérience concernant ces situations.

- L'utilisation concomitante de médicaments ayant un potentiel phototoxique ou photoallergique connu, comme le millepertuis, la griséofulvine, les diurétiques thiazidiques, sulfonylurées, phénothiazines, sulfonamides, quinolones et tétracyclines peuvent intensifier la réaction phototoxique à la thérapie photodynamique. L'utilisation simultanée avec d'autres médicaments topiques doit être évitée.

- Toute thérapie aux UV doit être arrêtée avant le traitement. Par précaution générale, l'exposition au soleil des sites de lésions traités et de la zone cutanée qui les entoure doit être évitée pendant environ 48 heures après le traitement.

- Ameluz contient de la phosphatidylcholine de soja et ne doit pas être appliqué aux patients présentant une allergie connue à l'arachide et au soja. L'excipient benzoate de sodium peut être légèrement irritant pour la peau, les yeux et les membranes muqueuses. Le propylène glycol peut provoquer une irritation.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Ameluz n'induit pas d'augmentation des taux plasmatiques d'acide 5-aminolévulinique ou de protoporphyrine IX, après une application topique.

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de l'acide 5-aminolévulinique chez les femmes enceintes. Des études animales n'indiquent aucune toxicité pour la reproduction (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, Ameluz n'est pas recommandé pendant la grossesse, ni chez les femmes en âge d'avoir des enfants, n'utilisant pas de moyen de contraception.

On ignore si l'acide 5-aminolévulinique est excrété dans le lait chez l'homme ou chez l'animal. Par mesure de précaution, l'allaitement doit être interrompu pendant 12 heures après l'application d'Ameluz.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet.

4.8 Effets indésirables

Dans les études cliniques menées avec Ameluz, des réactions cutanées locales au niveau du site d'application ont été observées chez environ 90 % des sujets. De telles réactions sont à attendre du fait que le principe thérapeutique de la thérapie photodynamique est fondé sur les effets phototoxiques de la protoporphyrine IX, qui est synthétisée à partir du principe actif acide 5-aminolévulinique.
Les signes et symptômes les plus fréquents sont une irritation au niveau du site d'application, un érythème, de la douleur et un oedème. L'intensité de ces effets dépend du type d'illumination utilisé pour la thérapie photodynamique. Les effets amplifiés sont corrélés aux taux de suppression des lésions plus élevés des lampes à spectre étroit (voir rubrique 5.1). La plupart des réactions indésirables surviennent pendant l'illumination ou peu de temps après. Les symptômes sont en général d'intensité

légère ou modérée (évaluation par les investigateurs sur une échelle à 4 points) et durent entre 1 et 4 jours dans la majorité des cas; cependant, ils peuvent parfois persister pendant 1 à 2 semaines, voire plus longtemps. Dans de rares cas, les réactions indésirables peuvent nécessiter l'interruption ou l'arrêt de l'illumination.

L'incidence des réactions indésirables dans la population d'une étude clinique de 357 sujets exposés au traitement par Ameluz est présentée dans le tableau ci-dessous. Les fréquences sont définies comme suit: très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à <1/1 000), très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Pour chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

Classe de systèmes d'organes	**Fréquence**	**Réaction indésirable**
Infections et infestations	Peu fréquent	Au niveau du site d'application: éruption pustuleuse
Affections psychiatriques	Peu fréquent	Nervosité
Affections du système nerveux	Fréquent	Maux de tête
	Peu fréquent	Au niveau du site d'application: dysesthésie
Affections oculaires	Peu fréquent	Au niveau du site d'application: œdème des paupières
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Au niveau du site d'application: tension de la peau
	Peu fréquent	Au niveau du site d'application: peau sèche, pétéchie, hyperkératose
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Au niveau du site d'application: irritation, érythème, douleur, prurit, œdème, exfoliation, croûte, induration
	Fréquent	Au niveau du site d'application: vésicules, paresthésie, hyperalgésie, érosion, échauffement
	Peu fréquent	Au niveau du site d'application: saignement, gêne, écoulement, décoloration, ulcère
		Hors site d'application: frissons, sensation de chaleur, pyrexie, douleur
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Peu fréquent	Sécrétion des plaies

4.9 Surdosage

Un surdosage à la suite d'une administration topique est improbable et aucun cas n'a été rapporté dans les études cliniques. Si Ameluz est ingéré accidentellement, une toxicité systémique est improbable. Il est néanmoins recommandé de rester à l'abri de la lumière solaire pendant 48 heures et sous observation.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: agents antinéoplasiques, sensibilisants utilisés dans la thérapie photodynamique/la radiothérapie, code ATC: L01XD04

Mécanisme d'action
Suite à une application topique d'acide 5-aminolévulinique, la substance est métabolisée en protoporphyrine IX, un composé photoactif qui s'accumule dans les espaces intracellulaires dans les lésions de kératose actinique traitées. La protoporphyrine IX est activée par illumination par la lumière rouge d'une longueur d'onde et d'une énergie adaptées. En présence d'oxygène, il se forme des

espèces d'oxygène réactif, qui endommagent les composants cellulaires et finissent par détruire les cellules cibles.

Données cliniques
L'efficacité et la sécurité d'Ameluz ont été évaluées chez 357 patients inclus dans des études cliniques. En phase clinique III, tous les patients présentaient 4 à 8 lésions de kératose actinique légères à modérées sur le visage et/ou le cuir chevelu. La préparation du site d'application et la durée d'incubation étaient conformes à la description figurant dans la rubrique 4.2. Si les lésions n'avaient pas totalement disparu 12 semaines après le traitement initial, elles étaient traitées une seconde fois selon le même protocole.

Dans une étude randomisée, à l'insu de l'observateur, menée chez 571 patients et avec une période de suivi de 6 et de 12 mois, la thérapie photodynamique avec Ameluz a été testée pour démontrer sa non-infériorité à une crème dont la commercialisation est autorisée et contenant 16 % de méthylaminolévulinate (MAL, méthyl-[5-amino-4-oxopentanoate]) et sa supériorité par rapport à un placebo. La source de lumière rouge était soit une lampe à spectre lumineux étroit (Aktilite CL 128 ou Omnilux PDT), soit une lampe à spectre lumineux plus large et continu (Waldmann PDT 1200 L ou Hydrosun Photodyn 505 ou 750). Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la suppression complète des lésions du patient 12 semaines après la dernière séance de thérapie photodynamique. Ameluz (78,2 %) s'est avéré d'une efficacité significativement supérieure à celle du MAL (64,2 %, [intervalle de confiance à 97,5 %: 5,9; ∞]) et à celle du placebo (17,1 %, [intervalle de confiance à 95 %: 51,2; 71,0]). Les taux de suppression complète des lésions étaient plus élevés pour Ameluz (90,4 %) que pour le MAL (83,2 %) et le placebo (37,1 %). Les taux de suppression des lésions et la tolérabilité dépendaient de la source de lumière utilisée. Le tableau ci-dessous présente l'efficacité et les réactions indésirables passagères, douleur et érythème, survenues au niveau du site d'application pendant la thérapie photodynamique avec différentes sources de lumière.

Source de lumière	Médicament	Suppression complète des lésions des sujets (%)	Érythème au niveau du site d'application (%)			Douleur au niveau du site d'application (%)		
			léger	modéré	sévère	légère	modérée	sévère
Spectre étroit	Ameluz	85	13	43	35	12	33	46
	MAL	68	18	43	29	12	33	48
Spectre large	Ameluz	72	32	29	6	17	25	5
	MAL	61	31	33	3	20	23	8

L'efficacité clinique a été réévaluée lors des visites de suivi à 6 et à 12 mois après la dernière séance de thérapie photodynamique. Les taux de récurrence après 12 mois étaient légèrement meilleurs pour Ameluz (41,6 %, [intervalle de confiance à 95 %: 34,4; 49,1]), par comparaison avec le MAL (44,8 %, [intervalle de confiance à 95 %: 36,8; 53,0]) et dépendaient du spectre lumineux utilisé pour l'illumination, en faveur des lampes à spectre étroit. Avant de prendre la décision de suivre un traitement par thérapie photodynamique, il faut tenir compte du fait que la probabilité de suppression complète des lésions 12 mois après la dernière séance pour un sujet était de 53,1 % ou 47,2 % avec le traitement par Ameluz et de 40,8 % ou 36,3 % avec le traitement par le MAL, respectivement avec des lampes à spectre étroit ou tout type de lampes. La probabilité pour les patients du groupe Ameluz de n'avoir besoin que d'un traitement et de rester complètement guéris 12 mois après la thérapie photodynamique était de 32,3 %; celle des patients du groupe MAL était de 22,4 % en moyenne avec toutes les lampes.

Le résultat cosmétique évalué 12 semaines après la dernière séance de thérapie photodynamique (en excluant une somme des scores en ligne de base égale à zéro) a été jugé comme étant très bon ou bon chez une proportion de sujets de 43,1 % dans le groupe Ameluz, de 45,2 % dans le groupe MAL et de 36,4 % dans le groupe placebo, et peu satisfaisant ou insuffisant, respectivement chez 7,9 %, 8,1 % et 18,2 % des sujets.

Ameluz a également été comparé avec un traitement par un placebo dans une étude clinique randomisée, en double aveugle, incluant 122 patients. La source de lumière rouge a fourni soit un

spectre étroit autour de 630 nm à une dose de lumière de 37 J/cm^2 (Aktilite CL 128), soit un spectre plus large et continu entre 570 et 670 nm à une dose de lumière de 170 J/cm^2 (Photodyn 750). Le critère principal d'évaluation de l'efficacité a été la suppression complète des lésions du patient au bout de 12 semaines après la dernière séance de thérapie photodynamique. La thérapie photodynamique avec Ameluz (66,3 %) était significativement plus efficace qu'avec le placebo (12,5 %, $p < 0,0001$). Le taux de suppression complète des lésions était plus élevé pour Ameluz (81,1 %) par comparaison avec le placebo (20,9 %). Les taux de suppression complète des lésions et la tolérabilité dépendaient de la source d'illumination, en faveur de la source de lumière à spectre étroit. L'efficacité clinique se maintenait pendant les périodes de suivi de 6 et de 12 mois après la dernière séance de thérapie photodynamique. Avant de prendre la décision de suivre un traitement par thérapie photodynamique, il faut tenir compte du fait que la probabilité de suppression complète des lésions 12 mois après la dernière séance pour un sujet était de 67,5 % ou 46,8 % avec le traitement par Ameluz, respectivement avec des lampes à spectre étroit ou tout type de lampes. La probabilité de n'avoir besoin que d'une séance de traitement avec Ameluz et de rester complètement guéri 12 mois plus tard était de 34,5 % en moyenne avec toutes les lampes.

Source de lumière	Médicament	Suppression complète des lésions des sujets (%)	Érythème au niveau du site d'application (%)			Douleur au niveau du site d'application (%)		
			léger	modéré	sévère	légère	modérée	sévère
Spectre étroit	Ameluz	87	26	67	7	30	35	16
Spectre large	Ameluz	53	47	19	0	35	14	0

Dans les deux études, les taux de guérison étaient plus élevés après une illumination par des appareils à lumière à spectre étroit, mais l'incidence et l'intensité des troubles au site d'administration (par exemple douleur passagère, érythème) étaient plus importantes chez les patients soumis à une illumination par ces appareils (voir tableaux ci-dessus et rubrique 4.8).

Le résultat cosmétique a été évalué comme étant: très bon ou bon chez une proportion de sujets de 47,6 % dans le groupe Ameluz, contre 25,0 % dans le groupe placebo. Le résultat cosmétique a été jugé peu satisfaisant ou insuffisant chez 3,8 % des sujets du groupe Ameluz et chez 22,5 % des sujets du groupe placebo.

L'intensité des lésions de kératose actinique a été évaluée sur l'échelle décrite par Olsen *et al*., 1991 (J Am Acad Dermatol 1991; 24: 738-743):

Grade		**Description clinique de l'évaluation de l'intensité**
0	aucune	aucune lésion de KA présente, ni visible, ni palpable
1	légère	macule plate et rose, sans signes d'hyperkératose ni d'érythème, palpabilité légère, la KA étant davantage détectée au toucher qu'à la vue
2	modérée	papules roses à rougeâtres et plaques érythémateuses à surface hyperkératosique, KA d'épaisseur modérée facile à voir et à sentir au toucher
3	sévère	KA très épaisse et/ou évidente

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Ameluz dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique pour la kératose actinique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'absorption dermique *in vitro* par la peau humaine a été étudiée en utilisant Ameluz contenant de l'acide 5-aminolévulinique radiomarqué. Après 24 heures, l'absorption cumulée moyenne (y compris l'accumulation dans le derme) à travers la peau humaine était de 0,2 % de la dose administrée. Des études correspondantes sur la peau humaine présentant des lésions de kératose actinique et/ou une surface rendue rugueuse n'ont pas été menées.

Dans une étude clinique de phase II, les taux sériques d'acide 5-aminolévulinique et de protoporphyrine IX et les taux urinaires d'acide 5-aminolévulinique ont été mesurés avant et 3 et 24 heures après l'administration d'Ameluz pour une séance de traitement photodynamique. Aucun des taux post-dose n'avait augmenté par rapport aux taux pré-dose existant naturellement, ce qui indique une absence d'absorption systémique importante après une administration topique.

5.3 Données de sécurité préclinique

Des données non cliniques ne révèlent pas de risque particulier pour l'homme sur la base d'études de toxicité par voie cutanée ou d'études mentionnées dans la littérature, portant sur la toxicité de doses répétées, la génotoxicité et la toxicité pour la reproduction.
Aucune étude de carcinogénicité n'a été réalisée avec l'acide 5-aminolévulinique.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Gomme xanthane
Phosphatidylcholine de soja
Polysorbate 80
Triglycérides, à chaînes moyennes
Alcool isopropylique
Phosphate disodium dihydraté
Dihydrogénophosphate de sodium dihydraté
Propylène glycol
Benzoate de sodium (E211)
Eau purifiée

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Tubes avant ouverture: 3 ans
Après première ouverture: 12 semaines

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (2°C – 8°C).
Conserver le tube soigneusement fermé après première ouverture.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Tube en aluminium revêtu de vernis époxyphénol à l'intérieur, avec joint en latex et bouchon à vis en polyéthylène haute densité. Chaque tube contient 2 g de gel.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout produit non utilisé doit être jeté.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Biofrontera Bioscience GmbH
Hemmelrather Weg 201
51377 Leverkusen
Allemagne
Tél: +49-214-87632-66
Fax: +49-214-87632-90
Email: ameluz@biofrontera.com

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/11/740/001

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 14 Décembre 2011

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu/.

ANNEXE II

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Biofrontera Pharma GmbH
Hemmelrather Weg 201
D-51377 Leverkusen
Allemagne

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I: résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Système de pharmacovigilance
Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que le système de pharmacovigilance, présenté dans le Module 1.8.1 de l'autorisation de mise sur le marché, est mis en place et est opérationnel avant et pendant la commercialisation du médicament.

Plan de gestion des risques (PGR)
Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités décrites dans le plan de pharmacovigilance, comme convenu dans le PGR présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures du PGR adoptées par le comité des médicaments à usage humain (CHMP).

Conformément à la recommandation du CHMP concernant les systèmes de gestion des risques des médicaments à usage humain, le PGR actualisé doit être soumis en même temps que le prochain rapport périodique de pharmacovigilance (PSUR).

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- lors de la réception de nouvelles informations pouvant avoir un impact sur le profil de sécurité du médicament, le plan de pharmacovigilance ou les activités de minimisation des risques,
- dans les 60 jours qui suivent la date à laquelle une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie,
- à la demande de l'Agence européenne des médicaments.

- **CONDITIONS OU RESTRICTIONS RELATIVES A L'UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

Sans objet.

- **OBLIGATION DE MISE EN PLACE DE MESURES POST-AUTORISATION**

Sans objet.

ANNEXE III

ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Boîte en carton

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ameluz 78 mg/g gel
Acide 5-aminolévulinique

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un g de gel contient 78 mg d'acide 5-aminolévulinique (sous forme de chlorhydrate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Gomme xanthane, phosphatidylcholine de soja, polysorbate 80, triglycérides à chaînes moyennes, alcool isopropylique, phosphate disodium dihydraté, dihydrogénophosphate de sodium dihydraté, propylène glycol, benzoate de sodium (E211), eau purifiée. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

2 g gel

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Usage cutané.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Biofrontera Bioscience GmbH
Hemmelrather Weg 201
51377 Leverkusen
Allemagne

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/11/740/001

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

Tube

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Ameluz 78 mg/g gel
Acide 5-aminolévulinique
Usage cutané

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

2 g

6. AUTRES

À conserver au réfrigérateur.

B. NOTICE

Notice : information de l'utilisateur

Ameluz 78 mg/g gel
acide 5-aminolévulinique

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.
- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

Que contient cette notice?

1. Qu'est-ce qu'Ameluz et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Ameluz
3. Comment utiliser Ameluz
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Ameluz
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Ameluz et dans quel cas est-il utilisé?

Ameluz est utilisé pour le **traitement** des kératoses actiniques palpables d'épaisseur mince à modérée, localisées sur le visage et le cuir chevelu. Il s'agit de certaines modifications présentes sur la couche externe de la peau pouvant engendrer un cancer de la peau.

Après application, la substance active d'Ameluz devient une substance photoactive, qui s'accumule dans les cellules touchées. L'illumination par une lumière rouge adaptée produit des molécules réactives contenant de l'oxygène, qui agissent sur les cellules cibles.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Ameluz?

N'utilisez jamais Ameluz:
- si vous êtes **allergique**
  - à l'acide 5-aminolévulinique ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés (dans la rubrique 6)
  - aux substances photoactives appelées porphyrines
  - à l'huile de soja
- si vous souffrez d'une insuffisance de formation du pigment des globules rouges, appelée **porphyrie**
- si vous avez d'**autres affections de la peau**, **provoquées** ou aggravées par l'exposition à la **lumière**

Avertissements et précautions
Arrêtez tout traitement aux UV avant la thérapie.

Évitez d'exposer au soleil les sites de lésions traités et la zone cutanée qui les entoure pendant environ **48 heures** après le traitement.

Le succès et l'évaluation du traitement peuvent être compromis si la **zone de peau traitée** est par ailleurs touchée par
- une inflammation, une infection, un psoriasis ou un cancer

- porte des tatouages

Enfants de moins de 18 ans
Les kératoses actiniques ne surviennent pas chez les enfants et les adolescents.

Autres medicaments et Ameluz
Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez avez récemment, pris ou pourriez pendre tout autre médicament.

Informez votre médecin si vous utilisez des médicaments qui intensifient les réactions allergiques ou d'autres réactions nocives après exposition à la lumière; il peut s'agir
- **du millepertuis** ou des préparations qui en contiennent: médicaments pour le traitement de la dépression
- **de la griséofulvine**: un médicament pour le traitement des infections fongiques
- **de médicaments destinés à augmenter l'élimination d'eau** par vos reins, dont les noms des substances actives se terminent en général par «thiazide» ou «tizide»
- certains **médicaments pour le traitement du diabète**, comme le glibenclamide, le glimépiride
- **des médicaments pour le traitement des troubles mentaux**, **des nausées ou des vomissements** dont les noms des substances actives se terminent en général par «azine»
- **de médicaments pour le traitement d'infections bactériennes,** dont les noms des substances actives commencent par «sulfa» ou se terminent par «oxacine» ou «cycline»

Grossesse et allaitement
Ameluz n'est pas recommandé pendant la grossesse, ni chez les femmes en âge d'avoir des enfants, n'utilisant pas de moyen de contraception, en raison de connaissances insuffisantes.
L'allaitement doit être interrompu pendant 12 heures après l'application d'Ameluz.

Conduite de véhicules et utilisation de machines
Il n'est attendu aucun effet sur la capacité de conduire ou d'utiliser des machines.

Ameluz contient:
- **du benzoate de sodium:** légèrement irritant pour la peau, les yeux et les membranes muqueuses;
- **de la phosphatidylcholine de soja:** si vous êtes allergique aux arachides ou au soja, n'utilisez pas ce médicament;
- **du propylène glycol:** peut provoquer une irritation de la peau.

3. Comment utiliser Ameluz

Ameluz n'est **administré que par des professionnels de santé**. Une séance de thérapie peut être délivrée pour une seule ou plusieurs lésions.

Avant utilisation
Les squames et les croûtes sont soigneusement éliminées. Toutes les surfaces lésées doivent être rendues rugueuses, en douceur, en veillant à ne pas les faire saigner.
Les lésions sont ensuite essuyées avec un tampon de coton imprégné d'éthanol ou d'isopropanol pour dégraisser la peau.

Dose habituelle
Ameluz est appliqué de façon à former un film d'environ 1 mm d'épaisseur sur la totalité des lésions et sur une zone d'environ 5 mm tout autour.

Mode d'utilisation
Ameluz n'est utilisé que sur la peau. Éviter tout contact avec les yeux, les narines, la bouche, les oreilles, les membranes muqueuses ou les lésions qui saignent. Une distance d'au moins 1 cm doit être respectée. Rincer à l'eau en cas de contact avec ces zones.

Laisser sécher le gel pendant environ 10 minutes, avant de poser un pansement opaque à la lumière sur le site de traitement. Retirer le pansement après 3 heures. Essuyer le gel restant.

Après nettoyage
Immédiatement après le nettoyage, la totalité de la zone traitée est illuminée en utilisant une source de lumière rouge. L'efficacité et les effets indésirables tels qu'une douleur passagère dépendent de la source de lumière utilisée.

Les patients tout comme les professionnels de santé doivent respecter toutes les instructions de sécurité fournies avec la source de lumière utilisée pendant la thérapie. Ils doivent tous porter des lunettes de protection adaptées pendant l'illumination. Il n'est pas nécessaire de protéger la peau saine non traitée.

Durée d'utilisation
Les lésions traitées doivent être évaluées 3 mois après le traitement. Si la kératose actinique est toujours présente, elle doit être traitée une nouvelle fois au cours d'une seconde séance.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Des effets indésirables au niveau du site d'application du gel surviennent chez environ 9 à 10 utilisateurs et indiquent que les cellules touchées répondent au traitement.

Habituellement, les effets indésirables sont d'intensité légère à modérée et peuvent survenir en général pendant l'illumination ou après 1 à 4 jours. Cependant, dans certains cas, ils peuvent persister pendant 1 à 2 semaines ou même plus longtemps. Dans de rares cas, l'interruption ou l'arrêt de l'illumination peut s'avérer nécessaire.

Les effets indésirables peuvent survenir avec les fréquences suivantes:
Très fréquents, chez plus d'un utilisateur sur 10
- réactions au niveau du site d'application
  - durcissement
  - irritation
  - démangeaison
  - douleur
  - desquamation de la peau, croûte
  - rougeur de la peau
  - gonflement des tissus dû à une accumulation de liquide

Fréquents, chez un utilisateur sur 10 à 100
- maux de tête
- réactions au niveau du site d'application
  - sensation anormale, fourmillements, picotements ou engourdissement
  - tension de la peau
  - abrasion
  - augmentation de la sensibilité à la douleur
  - vésicules
  - échauffement

Peu fréquents, chez 1 à 10 utilisateurs sur 1 000
- réactions au niveau du site d'application
  - saignement, écoulement

- changement de couleur, peau sèche
- épaississement de la couche la plus externe de la peau
- gêne
- ulcère
- points rouges ou violets sur le corps
- sens du toucher anormal désagréable
- gonflement des paupières dû à une accumulation de liquide
- rougeur avec pustules

- frissons
- sensation de chaleur, fièvre
- douleur
- nervosité
- sécrétion des plaies

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

5. Comment conserver Ameluz

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le tube et le carton après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur entre 2°C et 8°C.

Conserver le tube soigneusement fermé après première ouverture. Ne pas conserver les tubes au-delà de 12 semaines après ouverture.
Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Ameluz

- La substance active est l'acide 5-aminolévulinique (sous forme de chlorhydrate).
  1 g d'Ameluz contient 78 mg d'acide 5-aminolévulinique.

- Les autres composants sont les suivants:
  phosphate disodium dihydraté, alcool isopropylique, polysorbate 80, propylène glycol, eau purifiée, benzoate de sodium, dihydrogénophosphate de sodium dihydraté, phosphatidylcholine de soja, triglycérides à chaînes moyennes, gomme xanthane

Qu'est-ce que Ameluz et contenu de l'emballage extérieur
Ameluz est un gel de couleur blanche à jaunâtre.
Chaque tube en aluminium contient 2 g de gel et est muni d'un bouchon à vis en polyéthylène.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché
Biofrontera Bioscience GmbH
Hemmelrather Weg 201
51377 Leverkusen, Allemagne
Tél: +49-214-87632-66, Fax: +49-214-87632-90
Email: ameluz@biofrontera.com

Fabricant
Biofrontera Pharma GmbH
Hemmelrather Weg 201
51377 Leverkusen, Allemagne
Tél: +49-214-87632-66, Fax: +49-214-87632-90
Email: ameluz@biofrontera.com

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché:

BG, CZ, DE, EE, EL, HR, IE, IS, IT, CY, LV, LT, HU, MT, AT, PL, PT, RO, SK, UK
Biofrontera Pharma GmbH,
Германия / Německo / Deutschland / Saksamaa / Γερμανία / Njemačka / Germany / Þýskaland / Germania / Vācija / Vokietija / Németország / Il-Ġermanja / Niemcy / Alemanha / Nemecko,
Тел. / Tel / Τηλ / Sími / Tel.: +49 214 87632 66, ameluz@biofrontera.com

BE Bipharma N.V., België/Belgique/Belgien, Tél/Tel: +32 3 244 1837, bph@bipharma.com

DK Desitin Pharma A/S, Danmark, Tlf: +45 33730073, desitin@desitin.dk

ES Biofrontera Pharma GmbH sucursal en España, España, Tel: 900 974943, ameluz-es@biofrontera.com

FR Biofrontera Pharma GmbH, Allemagne, Tél: 0800 904642, ameluz-fr@biofrontera.com

LU Bipharma N.V., Belgique/Belgien, Tél/Tel: +32 3 244 1837, bph@bipharma.com

NL Bipharma B.V., Nederland, Tel: +31 36 527 8000, bph@bipharma.com

NO Desitin Pharma AS, Norge, Tlf: +47 671592 30, firmapost@desitin.no

SI PhA FarMed d.o.o., Slovenija, Tel: +386 40 873319, pha.farmed@siol.com

FI Biofrontera Pharma GmbH, Saksa/Tyskland, Puh/Tel: 0800 917631, ameluz-fi@biofrontera.com

SE Desitin Pharma AB, Danmark, Tel: +45 33730073, desitin@desitin.dk

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments: http://www.ema.europa.eu.